

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.005

文章编号: 1005-8982 (2019) 23-0023-07

结直肠癌患者外周血和癌组织中 V δ 1 T 和 V δ 2 T 细胞研究

王燕, 何慧娟, 胡伟, 徐万苏, 朱小平

(衢州市人民医院 肿瘤放疗科, 浙江 衢州 324000)

摘要: 目的 观察结直肠癌患者外周血和癌组织中 V δ 1 T 和 V δ 2 T 细胞比例和功能的变化, 探讨其在结直肠癌发生、发展中的作用。**方法** 收集衢州市人民医院 20 例健康体检者 (对照组) 外周血, 以及 20 例结直肠癌患者 (癌症组) 外周血和癌组织, 通过流式细胞术检测对照组外周血, 以及癌症组外周血、癌旁组织和癌组织 V δ 1 T 和 V δ 2 T 细胞的比例; 通过抗体扩增能力检测对照组外周血, 以及癌症组外周血、癌旁组织和癌组织 V δ 1 T 和 V δ 2 T 细胞的增殖能力; 通过增殖实验检测对照组外周血, 以及癌症组外周血、癌旁组织和癌组织 V δ 1 T 细胞的免疫抑制能力。**结果** 对照组外周血 V δ 1 T 细胞比例为 (1.1 \pm 0.5)%, 癌症组外周血 V δ 1 T 细胞比例为 (3.2 \pm 0.9)%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 癌症组外周血 V δ 1 T 细胞比例高于对照组; 对照组外周血 V δ 2 T 细胞比例为 (4.5 \pm 1.5)%, 癌症组外周血 V δ 2 T 细胞比例为 (2.2 \pm 0.7)%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 癌症组外周血 V δ 2 T 细胞比例低于对照组。癌症组癌旁组织 $\gamma\delta$ T 细胞经抗体扩增后, 总 $\gamma\delta$ T 细胞比例为 (85.3 \pm 18.3)%, V δ 1 T 细胞比例为 (24.5 \pm 12.8)%, V δ 2 T 细胞比例为 (55.3 \pm 15.2)%; 癌症组癌组织 $\gamma\delta$ T 细胞经抗体扩增后, 总 $\gamma\delta$ T 细胞比例为 (84.9 \pm 12.6)%, V δ 1 T 细胞比例为 (60.6 \pm 13.7)%, V δ 2 T 细胞比例为 (21.8 \pm 12.6)%。癌症组外周血和癌组织 V δ 1 T 细胞的免疫抑制功能增强 ($P < 0.05$), 癌旁组织 V δ 1 T 细胞的免疫抑制功能亦增强 ($P < 0.05$), 但仍低于癌症组外周血和癌组织的 V δ 1 T 细胞免疫抑制能力。**结论** 癌症组外周血和肿瘤组织中 V δ 1 和 V δ 2 T 细胞比例失衡和功能的改变可能与肿瘤逃逸相关。

关键词: 结直肠肿瘤; T 细胞; $\gamma\delta$ T 细胞; 免疫抑制; 增殖

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Analysis of V δ 1 T and V δ 2 T cell in colorectal cancer patients from peripheral blood and tumor tissues

Yan Wang, Hui-juan He, Wei Hu, Wan-su Xu, Xiao-ping Zhu

(Department of Oncological Riadiotherapy, The People's Hospital of Quzhou,
Quzhou, Zhejiang 324000, China)

Abstract: Objective To observe the changes of the proportion and function of V δ 1 T and V δ 2 T cells in peripheral blood and tumor tissues of patients with colorectal cancer, and to discuss its role in colorectal cancer development. **Methods** Totally 20 cases of healthy control peripheral blood, 20 cases of peripheral blood and cancer tissues of colorectal cancer patients were collected. The proportions of V δ 1 T and V δ 2 T cells in peripheral blood of health control, peripheral blood of colorectal cancer patients, infiltration of cancer-adjacent tissues and cancer tissue were analyzed by flow cytometry. The proliferation ability of V δ 1 T and V δ 2 T cells in peripheral blood of health control, peripheral blood of colorectal cancer patients, infiltration of cancer-adjacent tissues and cancer tissue

收稿日期: 2019-05-11

were detected by antibody amplification. The inhibit effect of V δ 1 T cells in peripheral blood of health control, peripheral blood of colorectal cancer patients, infiltration of cancer-adjacent tissues and cancer tissue were analyzed by proliferation experiment. **Results** The proportion of V δ 1 T cells in peripheral blood of healthy controls was $(1.1 \pm 0.5) \%$, and the proportion of V δ 1 T cells in peripheral blood of patients with colorectal cancer was $(3.2 \pm 0.9) \%$, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The ratio of V δ 1 T cells in peripheral blood of patients with colorectal cancer was significantly higher than that of patients with colorectal cancer; the proportion of V δ 2 T cells in peripheral blood of healthy controls was $(4.5 \pm 1.5) \%$, and the proportion of V δ 2 T cells in peripheral blood of patients with colorectal cancer was $(2.2 \pm 0.7) \%$, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In patients with colorectal cancer, the infiltration of δ T cells in the paracancerous tissues was amplified by antibodies, the ratio of total δ T cells was $(85.3 \pm 18.3) \%$, the ratio of V δ 1 T cells was $(24.5 \pm 12.8) \%$, and the proportion of V δ 2 T cells was $(55.3 \pm 15.2) \%$. In cancer cells, colorectal cancer infiltrated δ T cells were amplified by antibody, the ratio of total δ T cells was $(84.9 \pm 12.6) \%$, the ratio of V δ 1 T cells was $(60.6 \pm 13.7) \%$, and the ratio of V δ 2 T cells was $(21.8 \pm 12.6) \%$. The immunosuppressive function of V δ 1 T cells in peripheral blood and cancer tissues of patients with colorectal cancer was significantly enhanced ($P < 0.05$), and the immunosuppressive function of V δ 1 T cells in adjacent tissues was also significantly enhanced ($P < 0.05$), but still lower than the former. **Conclusions** The imbalance and function changes of V δ 1 and V δ 2 T cells in peripheral blood and tumor tissues of patients with colorectal cancer may be related to tumor escape.

Keywords: colorectal neoplasms; t-lymphocytes; $\gamma\delta$ T cells; immunosuppression; cell proliferation

结直肠癌是西方国家癌症相关死亡的第 2 大主要原因^[1]。当前,用于晚期结直肠癌治疗的主流药物包括氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂等,可以单独使用,也可两种联合使用^[2]。由于其毒性和不良事件,这些治疗药物的应用均受到限制。进一步了解结直肠癌的发病机制,可为新药研究和个性化治疗提供支持。

$\gamma\delta$ T 细胞是不同于传统 $\alpha\beta$ T 细胞的一群 T 淋巴细胞,占人体外周血 CD3 T 细胞的 $1\% \sim 10\%$ ^[3], $\gamma\delta$ T 细胞一直被视为机体固有免疫系统的重要成员之一^[4]。 $\gamma\delta$ T 细胞可进一步分为 2 个细胞亚群:V δ 1 T 细胞(主要分布于上皮性相关的淋巴组织)和 V δ 2 T 细胞(主要分布于外周血)^[5]。V δ 2 T 细胞主要参与机体对肿瘤的免疫监视和对病原体侵袭的防御反应^[6-9],是 $\gamma\delta$ T 细胞发挥抗感染和抗肿瘤免疫作用的主要亚群;而 V δ 1 T 细胞主要具有免疫调节功能^[10],目前认为与某些肿瘤,如乳腺癌的免疫逃逸相关。

$\gamma\delta$ T 细胞因其独特的组织相容性复合体(MHC)非限制性识别肿瘤抗原的特点而成为肿瘤免疫治疗的研究热点。本实验通过观察结直肠癌患者外周血和肿瘤组织 $\gamma\delta$ T 细胞及各亚群的比例及功能变化情况,探讨 $\gamma\delta$ T 细胞及各亚群在结直肠癌发病中的可能作用,为未来以 $\gamma\delta$ T 细胞为基础免疫疗法的应用提供一些科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月 30 日—2017 年 10 月 31 日衢州市人民医院接受手术治疗的结直肠癌患者 20 例为癌症组。所有入组者术前均未接受任何化学治疗、放射治疗或免疫治疗;于术中收集癌症组癌组织和癌旁组织标本,均经过组织病理学诊断证实为结直肠癌。同时收集该院健康体检的 20 例作为对照组。癌症组的平均年龄(51.09 ± 13.26)岁,对照组的平均年龄(49.85 ± 15.83)岁。标本的收集符合本院伦理委员会的要求。

1.2 主要试剂

RPMI 1640 培养基和胎牛血清购自美国 Gibco 公司, FITC-抗人 TCR $\gamma\delta$ (IMMU510) 以及抗人 TCR- $\gamma\delta$ 单克隆抗体购自美国 Beckman Coulter Immunotech 公司, APC-c 抗人 CD3 (HIT3a)、FITC-抗人 TCR V δ 2 (B6) 购自美国 Biologend 公司, FITC-抗人 TCR V δ 1 (TS8.2) 购自美国 Pierce 公司, Cell Trace™ CFSE 细胞增殖 Kit 购自美国 Invitrogen 公司,白细胞介素 -2 购自日本 United Pharmaceutical (Far East) Limited 公司。

1.3 外周血单个核细胞获取方法

清晨抽取两组的外周血,以枸橼酸钠抗凝管收置;并以无菌 RPMI 1640 培养基稀释 1 倍。按稀释血液:

淋巴细胞分离液 2 : 1 的比例计算淋巴细胞分离液体积, 并于离心管中加入适量淋巴细胞分离液, 随后将稀释后的外周血缓慢加入离心管中, 并确保稀释血置于淋巴细胞分离液上层, 2 000 r/min 离心 20 min。离心后的血液分为 4 层, 从上至下依次为: 血清层、白膜层、淋巴细胞分离液层和红细胞层。采用吸管轻轻吸取中间白色的淋巴细胞白膜层, 加入预装 10 ml 无菌 RPMI 1640 培养基的离心管中, 1 800 r/min 离心 15 min。弃尽无菌 RPMI 1640 培养基, 以 10 ml 无菌 RPMI 1640 培养基重悬细胞沉淀, 1 500 r/min 离心 8 min。获取的细胞即为外周血单个核细胞, 可用于后续实验。

1.4 T 细胞获取方法

结直肠癌组织以机械研磨的方法获得 T 细胞, 具体方法参见文献 [11]。

1.5 结直肠癌组织及外周血 $\gamma\delta$ T 细胞的培养

结直肠癌组织以机械研磨的方法获得 T 细胞。抗凝外周血以 Ficoll-Paque™ PREMIUM 分离获得外周血单个核细胞。所获 T 细胞及外周血单个核细胞以固相包被抗人 TCR- $\gamma\delta$ 单克隆抗体 (0.25 μ g/cm²) 进行刺激, 所用培养基为含 200 IU/ml 白细胞介素 -2 及 10% 胎牛血清的 RPMI 1640。细胞置于 37℃、5% 二氧化碳 CO₂ 条件下培养 2 ~ 4 周, 其间每 2 ~ 3 天进行传代。

1.6 表面分子的免疫荧光染色

收集约 1×10^6 个的外周血单个核细胞和 T 细胞, 以磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) (含 1% 牛血清白蛋白的 PBS) 洗涤 1 次。随后采用 50 μ l PBS 重悬细胞, 根据抗体说明书要求加入适量荧光标记抗体, 4℃避光孵育 20 min。PBS 洗涤 2 次, 重悬于 500 μ l 含 1% 多聚甲醛的 PBS 固定液中用于流式细胞仪检测。

1.7 免疫抑制功能检测

采用流式分选方法获取经抗体扩增后的 V δ 1 T 细胞和对照组外周血 Naïve CD4 T 细胞。分选获取的 V δ 1 T 细胞和对照组外周血 Naïve CD4 T 细胞经流式细胞术检测纯度 >90%。V δ 1 T 细胞抑制 Naïve CD4 T 细胞增殖能力检测时, 需预先在 96 孔板中包被 1 μ g/ml CD3 抗体及 2 μ g/ml CD 28 抗体, 并放置在 37℃孵箱中孵育至少 2 h; 实验过程中, Naïve CD4 T 细胞按产品说明书进行 CFSE 染色, 染色结束后 Naïve CD4 T 细胞以 RPMI 1640 完全培养基重悬后, 加入 96 孔板中, 进行 V δ 1 T 细胞抑制 Naïve CD4 T 细胞能力检测时, 将 V δ 1 T 细胞和 Naïve CD4 T 细胞按 1 : 1 比例加入 96 孔板中;

各组细胞在 37℃孵箱中孵育 5 d 后收取细胞用于流式细胞仪检测。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血 $\gamma\delta$ T 细胞比例

对照组和癌症组外周血 $\gamma\delta$ T 细胞比例为 (5.7 \pm 1.9)% 和 (5.5 \pm 2.3)%, 两组比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.300$, $P = 0.766$); 对照组和癌症组外周血 V δ 1 T 细胞比例为 (1.1 \pm 0.5)% 和 (3.2 \pm 0.9)%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.702$, $P = 0.004$), 癌症组外周血 V δ 1 T 细胞比例升高; 对照组和癌症组外周血 V δ 2 T 细胞比例为 (4.5 \pm 1.5)% 和 (2.2 \pm 0.7)%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($t = 1.366$, $P = 0.006$), 癌症组外周血 V δ 2 T 细胞比例降低。见图 1。

2.2 癌症组癌旁组织和癌组织 $\gamma\delta$ T 细胞比例

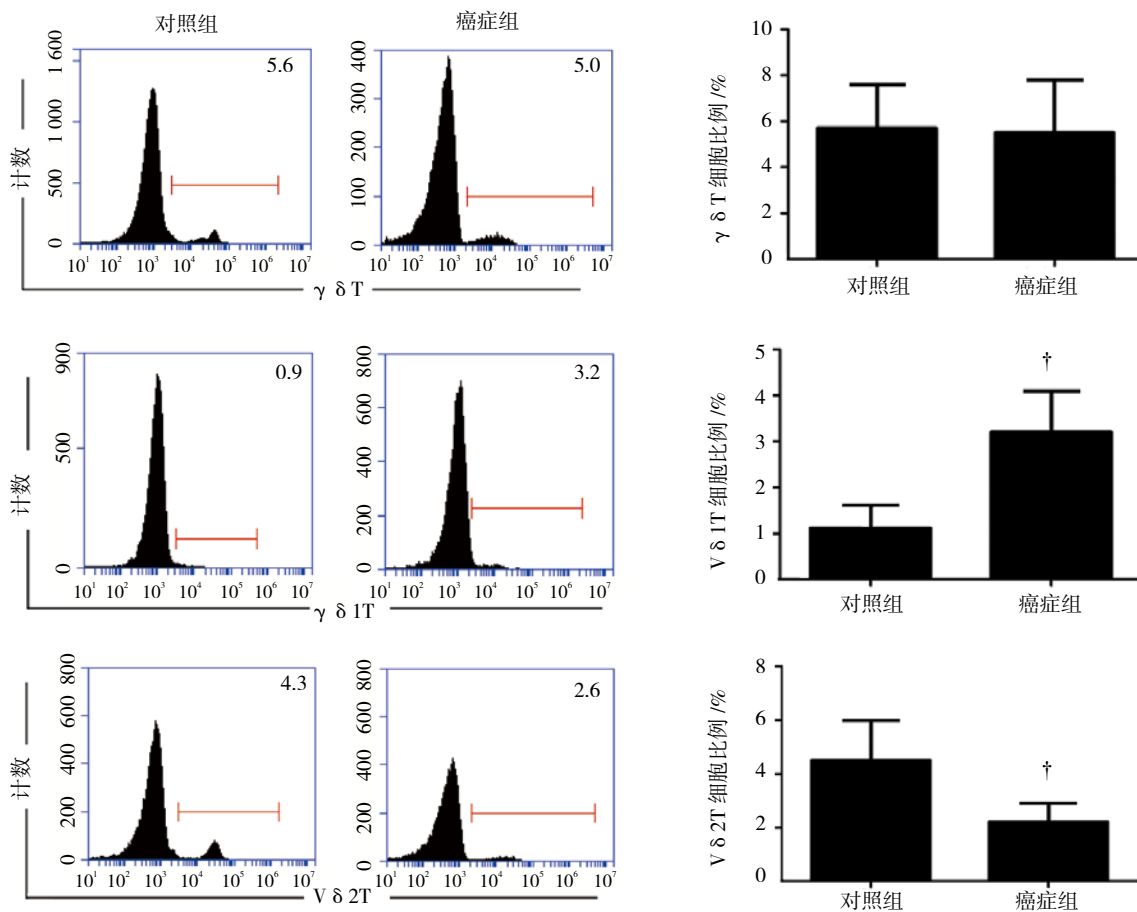
癌旁组织和癌组织 $\gamma\delta$ T 细胞比例为 (6.1 \pm 2.1)% 和 (5.9 \pm 2.2)%, 两者比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.294$, $P = 0.770$); 癌旁组织和癌组织 V δ 1 T 细胞比例为 (1.1 \pm 0.5)% 和 (3.6 \pm 1.2)%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($t = 1.059$, $P = 0.008$), 癌组织 V δ 1 T 细胞比例升高; 癌旁组织和癌组织 V δ 2 T 细胞比例为 (5.5 \pm 2.1)% 和 (2.8 \pm 1.4)%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.248$, $P = 0.005$); 癌组织 V δ 2 T 细胞比例降低。见图 2。

2.3 外周血及癌旁组织、癌组织 $\gamma\delta$ T 细胞增殖能力

对照组外周血 $\gamma\delta$ T 细胞经抗体扩增后, 总 $\gamma\delta$ T 细胞比例为 (86.8 \pm 14.2)%, V δ 1 T 细胞比例为 (6.4 \pm 4.8)%, V δ 2 T 细胞比例为 (74.2 \pm 18.5)%; 癌症组外周血 $\gamma\delta$ T 细胞经抗体扩增后, 总 $\gamma\delta$ T 细胞比例为 (83.5 \pm 11.5)%, V δ 1 T 细胞比例为 (41.5 \pm 8.4)%, V δ 2 T 细胞比例为 (28.4 \pm 15.3)%。与对照组比较, 癌症组总 $\gamma\delta$ T 细胞的扩增能力无改变 ($P > 0.05$), 而不同亚型的 $\gamma\delta$ T 细胞, 即 V δ 1 T 细胞的扩增能力提高 ($t = 10.529$, $P = 0.007$), V δ 2 T 细胞的扩增能力降低 ($t = 8.532$, $P = 0.004$)。癌症组癌旁组织 $\gamma\delta$ T 细胞经抗体扩增后, 总 $\gamma\delta$ T 细胞比例为 (85.3 \pm 18.3)%, V δ 1 T 细胞比例为 (24.5 \pm 12.8)%, V δ 2 T 细胞比

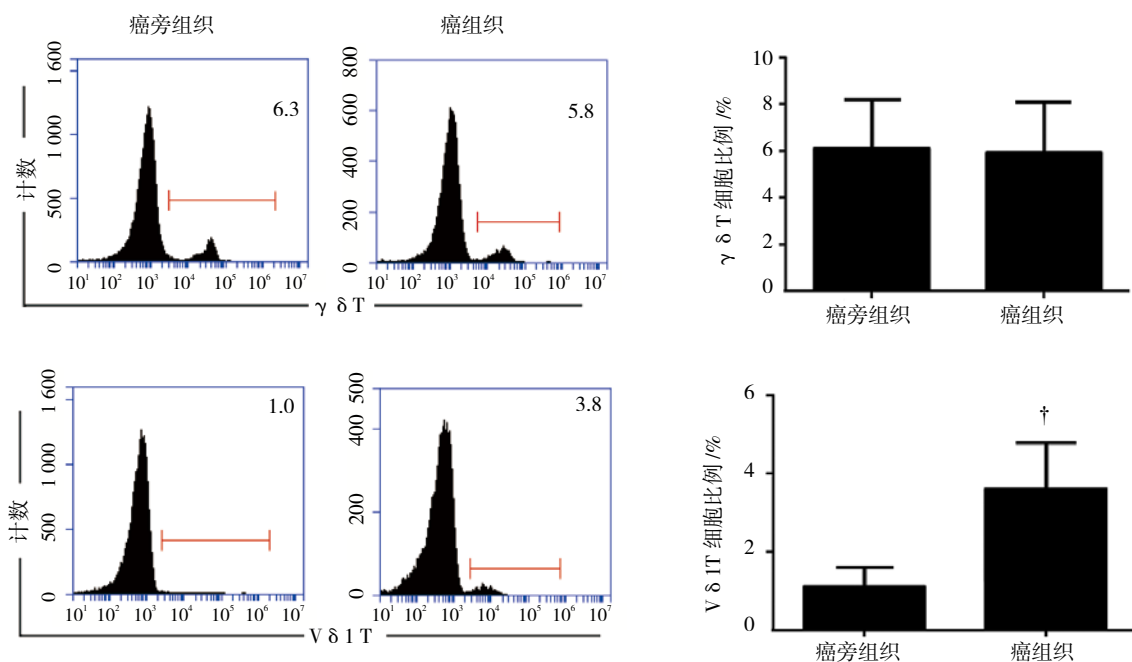
例为 $(55.3 \pm 15.2)\%$ ；癌症组癌组织 $\gamma \delta$ T 细胞经抗体扩增后，总 $\gamma \delta$ T 细胞比例为 $(84.9 \pm 12.6)\%$ 。
 $V \delta 1$ T 细胞比例为 $(60.6 \pm 13.7)\%$ ， $V \delta 2$ T 细胞比

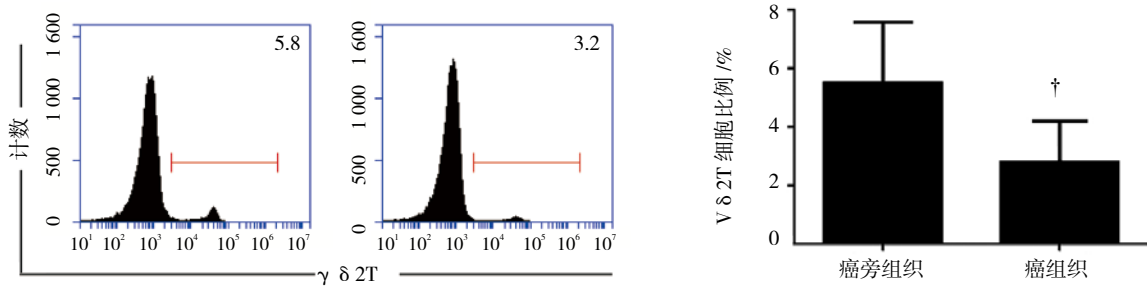
例为 $(21.8 \pm 12.6)\%$ 。与癌旁组织比较，癌组织总 $\gamma \delta$ T 细胞的扩增能力无改变 ($t=0.081, P=0.936$)，而不同亚型的 $\gamma \delta$ T 细胞，即 $V \delta 1$ T 细胞的扩增能力



† 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 1 两组外周血 $\gamma \delta$ T 细胞比例





† 与癌旁组织比较, $P < 0.05$ 。

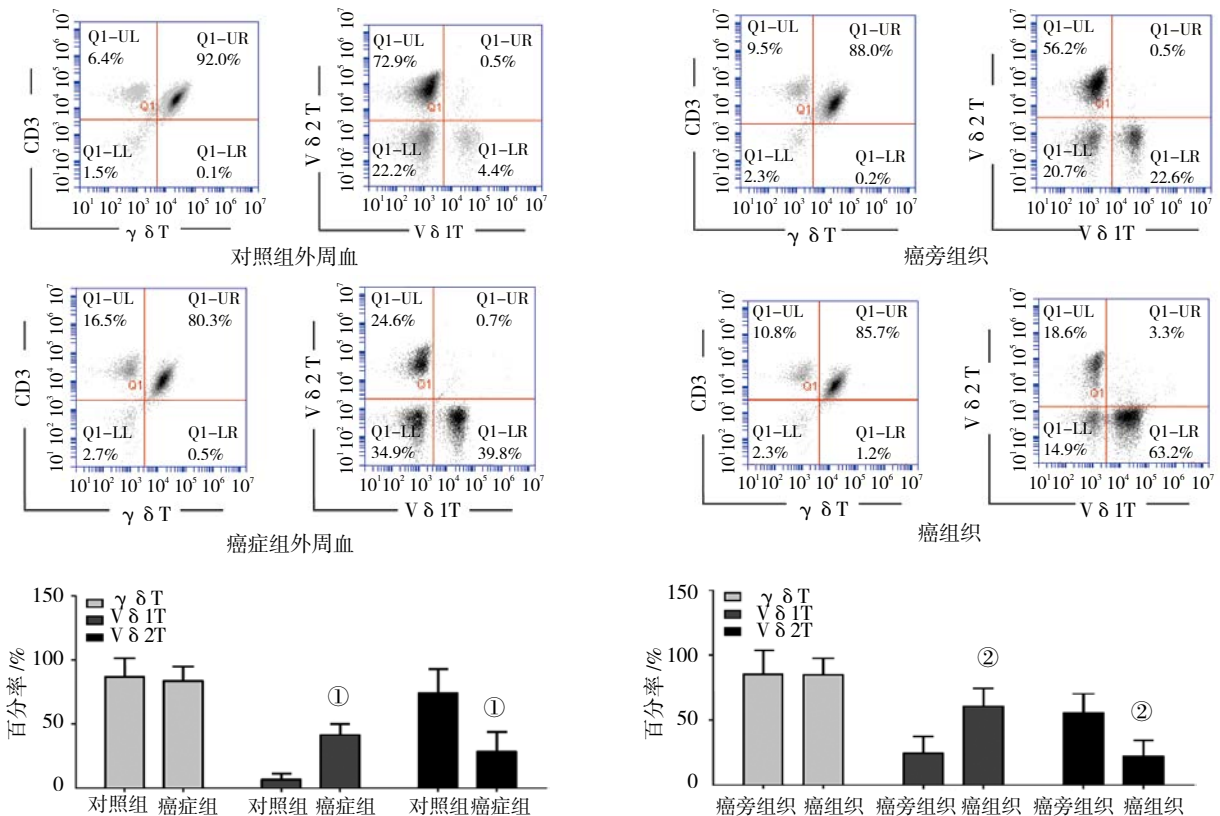
图 2 癌症组癌旁组织和癌组织 $\gamma\delta$ T 细胞比例

提高, 而 V δ 2 T 细胞的扩增能力降低。同时, 结果显示, 癌症组癌旁组织 V δ 1 T 细胞的扩增能力高于对照组外周血 V δ 1 T 细胞的扩增能力 ($t=10.315, P=0.004$), 而 V δ 2 T 细胞的扩增能力低于对照组外周血 V δ 2 T 细胞的扩增能力 ($t=8.734, P=0.002$)。见图 3。

2.4 两组 V δ 1 T 细胞的免疫抑制能力

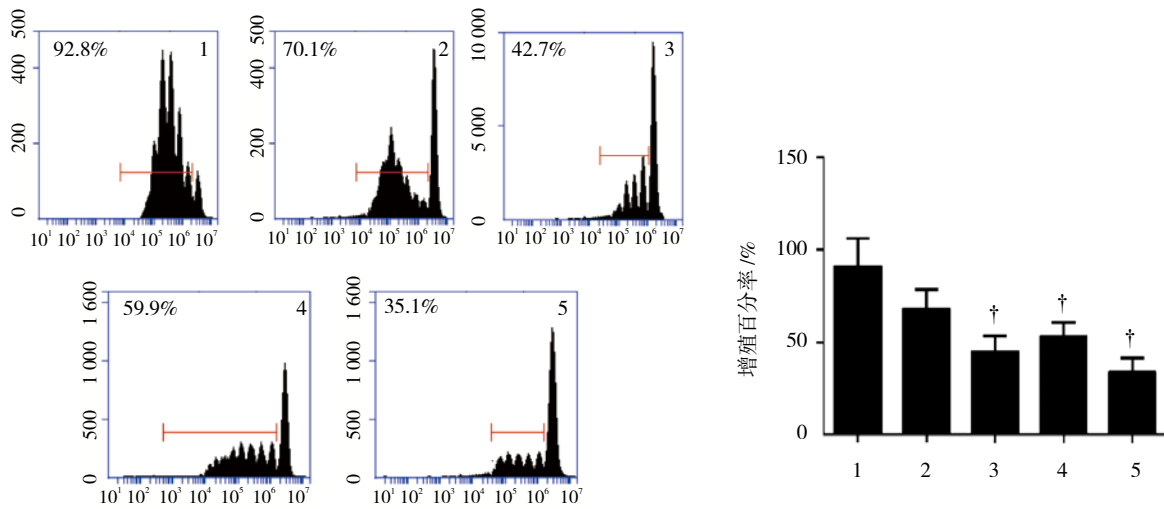
对照组外周血 Naïve CD4 细胞单独的增殖能力为 $(90.7 \pm 15.7)\%$, Naïve CD4 细胞与对照组外周血 V δ 1 T 细胞共培养后, Naïve CD4 细胞单独的增殖能力为 $(67.5 \pm 11.4)\%$, Naïve CD4 细胞与癌症组外周血

V δ 1 T 细胞共培养后, Naïve CD4 细胞单独的增殖能力为 $(44.8 \pm 8.8)\%$, Naïve CD4 细胞与癌旁组织 V δ 1 T 细胞共培养后, Naïve CD4 细胞单独的增殖能力为 $(52.8 \pm 7.9)\%$, Naïve CD4 细胞与癌组织 V δ 1 T 细胞共培养后, Naïve CD4 细胞单独的增殖能力为 $(33.6 \pm 7.7)\%$; 癌症组外周血和癌组织浸润 V δ 1 T 细胞的免疫抑制功能较癌旁组织增强 ($t=6.067$ 和 $5.179, P=0.002$ 和 0.003), 癌旁组织 V δ 1 T 细胞的免疫抑制功能亦增强 ($t=4.872, P=0.003$), 但仍低于癌症组外周血和癌组织的 V δ 1 T 细胞免疫抑制能力。见图 4。



① 与对照组比较, $P < 0.05$; ② 与癌旁组织比较, $P < 0.05$ 。

图 3 外周血及癌旁组织、癌组织 $\gamma\delta$ T 细胞的增殖能力



1: 对照组外周血 Naïve CD4 细胞; 2: 对照组外周血 Naïve CD4 细胞 + 对照组外周血 Vδ1 T 细胞; 3: 对照组外周血 Naïve CD4 细胞 + 癌症组外周血 Vδ1 T 细胞; 4: 对照组外周血 Naïve CD4 细胞 + 癌旁组织 Vδ1 T 细胞; 5: 对照组外周血 Naïve CD4 细胞 + 癌组织 Vδ1 T 细胞。† 与 2 比较, $P < 0.05$ 。

图 4 结直肠癌患者 Vδ1 T 细胞免疫抑制能力

3 讨论

本研究结果显示与对照组比较, 癌症组外周血、癌旁组织和癌组织总 $\gamma\delta$ T 细胞比例并未出现变化。 $\gamma\delta$ T 细胞主要分为 2 个细胞亚群: Vδ1 T 细胞和 Vδ2 T 细胞^[5]。对 $\gamma\delta$ T 细胞及其不同亚群的分析结果显示, 癌症组外周血和癌组织的 $\gamma\delta$ T 细胞比例并未出现变化, 而对不同亚群的分析结果显示, Vδ1 T 细胞比例升高, Vδ2 T 细胞比例降低。且在体外经抗 TCR $\gamma\delta$ 抗体刺激及 IL-2 存在条件下培养 14 d 后, 对照组和癌症组外周血、癌旁组织和癌组织的 Vδ T 细胞纯度均可达 80% 以上, 然而对照组的 Vδ T 细胞以 Vδ2 T 细胞为主, Vδ1 T 细胞只占很小的一部分, 癌症组癌旁组织扩增后 Vδ1 T 细胞比例有一定程度升高, 但仍以 Vδ2 T 细胞为主, 而癌症组外周血和癌组织的 Vδ T 细胞则以 Vδ1 T 细胞为主, Vδ2 T 细胞只占很小的一部分。进一步功能实验发现, 结直肠癌患者外周血 Vδ1 T 细胞的免疫抑制功能增强。至此, 笔者的研究结果初步提示, 癌症组外周血和癌组织中 Vδ1 T 细胞和 Vδ2 T 细胞比例的分布不平衡, 以及 Vδ1 T 细胞的异常活化状态和抑制功能的增强, 使癌症组机体处于免疫抑制状态, 从而有利于肿瘤逃避免疫监视, 进而促进肿瘤的发生和发展。

过继免疫疗法一直被研究者关注并用于癌症的治疗^[12]。过继免疫治疗是将供体的淋巴细胞转移给受体, 增强其细胞免疫功能, 使其获得抗肿瘤免疫力。

$\gamma\delta$ T 细胞因其独特的 MHC 非限制性抗原识别能力, 同时兼具 NK 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 和 T 辅助细胞 (Th) 的功能特点, 因此成为肿瘤免疫治疗的研究热点^[13]。 $\gamma\delta$ T 细胞包括 2 个主要的亚群, 即 Vδ1 T 细胞和 Vδ2 T 细胞, 其中的 Vδ2 T 细胞主要参与机体对肿瘤的免疫监视和对病原体侵袭的防御反应, 因此 Vδ2 T 细胞过继治疗研究越来越多, 多种肿瘤患者在化疗后的合适时间给予 Vδ2 T 细胞和唑来磷酸可大幅度提高抗肿瘤疗效^[14]。同时, 研究者发现 Vδ1 T 细胞在肿瘤患者体内主要发挥免疫抑制功能进而促进肿瘤的发展^[15]。目前关于 $\gamma\delta$ T 细胞在结直肠癌的研究还很少, 且很少有研究同时关注外周血、癌旁组织和癌组织。本研究亦希望通过结直肠癌患者外周血、癌旁组织和癌组织中 $\gamma\delta$ T 细胞的研究为未来结直肠癌的过继免疫治疗提供一定的科学依据。

本研究通过流式细胞术检测发现, 与对照组比较, 癌症组外周血 Vδ1 T 细胞比例升高, Vδ2 T 细胞比例降低。除外周血外, 本研究还进一步对癌组织中 $\gamma\delta$ T 细胞及其亚群进行分析, 结果与外周血一致, 与癌旁组织比较, 癌组织 Vδ1 T 细胞比例升高, Vδ2 T 细胞比例降低。此外, 本研究还发现, 在体外经扩增后癌症组外周血和癌旁组织、癌组织的 Vδ T 细胞均以 Vδ1 T 细胞为主, Vδ2 T 细胞只占很小的一部分。这一结果与结直肠癌患者外周血 Vδ T 细胞是以 Vδ1 T 细胞为主相一致。正如前言部分所介绍, Vδ2 T 细胞

是一种具有肿瘤杀伤功能的细胞, 而 V δ 1 T 细胞则以免疫抑制功能为主。据此, 本研究进一步对 V δ 1 T 细胞的免疫抑制功能进行研究, 结果显示, 结直肠癌患者外周血和癌旁组织、癌组织的 V δ 1 T 细胞免疫抑制功能增强。

综上所述, 本研究结果初步提示, 癌症组外周血和癌组织 V δ 1 T 细胞和 V δ 2 T 细胞比例失衡, 从而使患者机体处于免疫抑制状态, 这可能是结直肠癌逃避机体免疫监视的途径之一。癌症组外周血 γ δ T 细胞及不同细胞亚群的比例及功能变化可能与结直肠癌的发生和发展密切相关。

参 考 文 献:

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] PANOILIA E, SCHINDLER E, SAMANTAS E, et al. A pharmacokinetic binding model for bevacizumab and VEGF165 in colorectal cancer patients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 75(4): 791-803.
- [3] TIE G, YAN J, KHAIR L, et al. Hypercholesterolemia increases colorectal cancer incidence by reducing production of NKT and γ δ T cells from hematopoietic stem cells[J]. Cancer Research, 2017, 77(9): 2351.
- [4] ZHAO Y, NIU C, CUI J. Gamma-delta (γ δ) T cells: friend or foe in cancer development[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 3.
- [5] YUE C, YANG K, DONG W, et al. γ δ T cells in peripheral blood of glioma patients[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1784-1792.
- [6] LI G, LARREGINA A T, DOMSIC R T, et al. Skin-resident effector memory CD8⁺CD28⁻ T cells exhibit a profibrotic phenotype in patients with systemic sclerosis[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2017, 137(5): 1042-1050.
- [7] SHIMIZU T, TOMOGANE M, MIYASHITA M, et al. Low dose gemcitabine increases the cytotoxicity of human V γ 9V δ 2 T cells in bladder cancer cells in vitro and in an orthotopic xenograft model[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(5): DOI: org/10.1080/2162402X.2018.1424671.
- [8] LEWIS K E, SELBY M J, MASTERS G, et al. Interleukin-21 combined with PD-1 or CTLA-4 blockade enhances antitumor immunity in mouse tumor models[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(1): e1377873.
- [9] DOMAE E, HIRAI Y, IKEO T, et al. Cytokine-mediated activation of human ex vivo-expanded V γ 9V δ 2 T cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45928-45942.
- [10] RODRIGUES N V, CORREIA D V, MENSURADO S, et al. Low Density Lipoprotein uptake inhibits the activation and antitumor functions of human V γ 9V δ 2 T cells[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(4): 327.
- [11] SALTZ J, GUPTA R, HOU L, et al. Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images[J]. Cell Rep, 2018, 23(1): 181-193.
- [12] WILLCOX C R, DAVEY M S, WILLCOX B E. Development and selection of the human V γ 9V δ 2+T-cell repertoire[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1501.
- [13] HORI D, KOBAYASHI R, SUZUKI D, et al. Successful treatment of mediastinal γ δ T-cell lymphoblastic lymphoma in a 3-year-old girl by allogeneic cord blood transplantation[J]. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2017: 40(5): e311-e314.
- [14] WU D, WU P, WU X, et al. Ex vivo expanded human circulating V δ 1 γ δ T cells exhibit favorable therapeutic potential for colon cancer[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(3): e992749.
- [15] REBOURIERE E, GAC A C, GARRNIER A, et al. Increased frequencies of circulating and tumor-resident V δ 1+T cells in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(1): 187-195.

(王荣兵 编辑)